

# Prostatakrebs: Magnetresonanztomographiegesteuerte Galvanotherapie – technische Entwicklung und erste klinische Ergebnisse<sup>1</sup>

Dr. med. Thomas J. Vogl  
 Dr. med. Heinz P. Mayer  
 Dr. med. Stefan Zangos  
 Dr. med. J. Bayne Selby Jr.  
 Dr. med. Hanns Ackermann  
 Dr. med. Florian B. Mayer

**Ziel:** Vorausblickende Einschätzung der Sicherheit und Effektivität magnetresonanztomographiegesteuerter Galvanotherapie bei Prostatakrebs.

**Materialien und Methoden:** Diese vorausblickende Studie wurde vom Institutionsprüfungsausschuss genehmigt und autorisiert, und die Patienten gaben eine Einverständniserklärung ab. Vierundvierzig Männer (Durchschnittsalter 63,1 Jahre) mit histologisch nachgewiesenem Prostatakrebs wurden mittels Galvanotherapie behandelt. Nach transglutealer Punktion der Prostata unter örtlicher Betäubung wurden zwei magnetresonanztomographiekompatible Elektroden unter magnetresonanztomographischer Steuerung in der Peripherie des linken und rechten Lappens der Prostata positioniert, so dass sie direkten Tumorkontakt hatten. Die Patienten wurden drei Mal in 1wöchigen Intervallen behandelt, und Gleichstrom wurde beim lokalisierten Krebs in der Prostata mit einer Gesamtladung von 350 Coulomb angewandt. Eine Nachuntersuchung mit Labortests (prostata-spezifische Antigenspiegel (PSA) und endorektale Magnetresonanztomographie wurde nach 3, 6 und 12 Monaten nach der Prozedur durchgeführt, um die Tumorgöße zu messen. Der Friedman-Test wurde dazu verwendet, um die Tumorgößen und PSA-Spiegel anhand der vier Zeitpunkte zu vergleichen.

**Ergebnisse:** Alle Patienten vertrugen die magnetresonanztomographiegesteuerte Galvanotherapie gut, ohne jegliche Nebenwirkungen oder Komplikationen. Sechs Patienten zeigten einige reversible Schwierigkeiten beim Wasserlassen, und fünf berichteten temporäre unilaterale Parästhesie im Bein. Die durch die Magnetresonanztomographie bestimmte Tumorgöße sank von einem prätherapeutischen Median von 1,90 auf 1,12 cm<sup>3</sup>, was einer signifikanten Reduktion ( $P < ,01$ ) von 41% entsprach. Ein Patient (2%) zeigte eine vollständige Remission, und 18 Patienten (41%) zeigten eine teilweise Remission bei der Nachuntersuchung 12 Monate nach der Therapie. Dreiundzwanzig Patienten (52%) wurden als mit stabilem Krankheitsstatus klassifiziert. Zwei Patienten (5%) zeigten einen progressiven Krankheitsstatus. Die mittleren PSA-Spiegel gingen innerhalb des 12monatigen Kontrollzeitraums von 7,05 auf 2,4 ng/mL zurück (66%,  $P < ,01$ ).

**Fazit:** Magnetresonanztomographiegesteuerte Galvanotherapie ist eine sichere Prozedur und kann in lokaler Kontrolle eines Prostatakarzinoms resultieren, wobei eine gleichzeitige Reduktion des PSA-Spiegels einhergeht.

© RSNA, 2007

Ergänzendes Material:  
<http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/245/2/895/DC1>

<sup>1</sup>Aus der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie, Universitätskrankenhaus Frankfurt, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Theodor-Stern-Kai 7, D-60590 Frankfurt am Main, Deutschland (T. J. V., S. Z., F. B. M.); Institut für minimalinvasive Tumortherapie, Regensburg, Deutschland (H. P. M.); und Abteilung für Radiologie, Medizinische Universität South Carolina, Charleston, SC (J. B. S., H. A.). Aus der Jahresversammlung der RSNA von 2005. Eingegangen am 20. September 2006; Überarbeitung erbeten am 9. November; Überarbeitung eingegangen am 14. Dezember; angenommen am 22. Januar 2007; Endfassung angenommen am 11. Juni. Richten Sie Ihre Korrespondenz an T. J. V. (E-Mail: [t.vogl@em.uni-frankfurt.de](mailto:t.vogl@em.uni-frankfurt.de)).  
 © RSNA, 2007

Per definitionem ist die Galvanotherapie eine therapeutische Methode, die von den Heilwirkungen von Gleichstrom Gebrauch macht. Bei der Galvanotherapie wird elektrischer Strom im Tumorgewebe angewandt, und zwar mittels mindestens zwei Elektroden. Die Galvanotherapie verwendet mehrere Mechanismen, um anvisierte Tumorzellen zu zerstören. Der wichtigste Mechanismus ist die pH Wertverschiebung zwischen der Anode und der Kathode. Die ionische Bewegung zur invers geladenen Elektrode geht einher mit einer pH Wertverschiebung in der Umgebung der Elektroden, wobei die Werte zwischen 2,1 und 12,9 (1,2) liegen. Die Gründe für die pH Verschiebung in der Nähe der Anode ergeben sich aus der Elektrolyse von  $2H_2O$ , was  $O_2$ ,  $4H^+$  und  $4e^-$  hervorruft. Der Anstieg der  $H^+$ -Ionen ist der erste Grund. Der zweite ist, dass  $H^+$  dann mit  $4Cl^-$  reagiert, um  $4HCl$  und einen azidischen pH-Wert zu schaffen. An der Kathode geschieht eine Elektrolyse von  $2H_2O + 2e^- \leftrightarrow H_2 + 2OH^-$ .  $OH^-$  reagiert mit  $Na^+$ , was  $NaOH$  erzeugt und einen basischen pH-Wert schafft. Die Umgebung der Anode wird also azidisch aufgrund der höheren Konzentration an Protonen, und die Umgebung des Kathodengewebes wird alkalisch wegen der höheren Konzentration an  $OH^-$ . Dieses Durcheinander im pH-Wert verursacht eine Denaturierung der Zellenzyme und schließlich Zelltod (2).

Die Bewegung von Lymphozyten zum behandelten Bereich nach der Behandlung wurde von Chen u. a. (3) ausgewertet; eine erhöhte Reaktion der zellulären Immunfunktionen von T- und B-Lymphozyten und die nichtspezifischen Immunfunktionen des Phagozytensystems wurde ebenfalls beobachtet (4). In zusätzlichen Experimenten wurden immunkompetente und immundefiziente nackte Mäuse mit Galvanotherapie behandelt, und weit bes-

sere Behandlungseffekte wurden bei Mäusen mit intakten Immunsystemen entdeckt (5). Alle diese Mechanismen resultieren in einem sphärischen Bereich von Nekrose um die Elektroden mit einem Durchmesser von bis zu 3 cm (6). Andere Vorteile dieser Methode bei der Behandlung maligner Tumore sind der beobachtete antimetastatische Effekt (7) sowie Mikronekrose und die Okklusion lokaler Arterien und Venen, die bei histologischen Proben gefunden wurden (8, 9). Bei Perfusions- und Oxygenationsmessungen des behandelten Tumorgewebes haben Jarm u. a. (9) signifikant verminderte Werte beider Parameter festgestellt. Einschränkungen der Galvanotherapie sind die Größe des Tumors (die Heilungsrate sinkt bei Tumoren > 8 cm) und die Position (10). Läsionen in der direkten Umgebung von wichtigen Gefäßen oder Nerven müssen sehr sorgsam behandelt werden, und zwar wegen der zerstörenden Wirkung der Galvanotherapie.

Magnetresonanztomographiegesteuerte Galvanotherapie konzentriert sich auf Tumorzellen, und zwar wegen ihrer elektrischen Eigenschaften, und zwar aufgrund der Tatsache, dass der elektrische Widerstand von Krebszellen niedriger ist als der von gesunden Zellen (11-13). Dementsprechend bewegt sich der Strom vorrangig durch den Tumor mit niedrigem Widerstand als durch relativ normales Gewebe mit hohem Widerstand. Zellen werden ohne jegliche gleichzeitige thermische Reaktion zerstört (14, 15).

Das Konzept der magnetresonanztomographiegesteuerten Galvanotherapie der Prostata basiert auf perkutanem Zugang, wobei hierbei das Ziel ist, Potenz und Kontinenz der Patienten zu bewahren. Aus elektrophysiologischen Gründen werden magnetresonanztomographiekompatible Elektroden positioniert, wie es von Zangos u. a. beschrieben wird (16), und zwar mit direktem Kontakt zum Tumor. Das Ziel unserer Studie war es, vorausblickend die Sicherheit und

Effektivität magnetresonanztomographiegesteuerter Galvanotherapie bei Prostatakrebs einzuschätzen.

## Materialien und Methoden:

### Patienten und Nachuntersuchung

Diese vorausblickende Studie wurde genehmigt und die Erhebungen durch den Institutsprüfungsausschuss des Universitätskrankenhauses Frankfurt autorisiert. Von allen an der Studie teilnehmenden Patienten wurde eine Einverständniserklärung erholt. Insgesamt wurden 44 Männer (Durchschnittsalter 63,1 Jahre; zwischen 49-78 Jahre alt) im Zeitraum zwischen Februar 2005 und August 2006 evaluiert. Die Krankheit wurde mit 1,5-T-Magnetresonanztomographie und Knochenscanning mit T1N0M0 (n = 17), T2N0M0 (n = 22) und T3N0M0 (n = 5) gestaged, und alle Männer, die den Kriterien entsprachen und sich mit der Teilnahme an unserer Studie einverstanden erklärten, waren eingeschlossen.

Prätherapeutische Diagnostik beinhaltete eine 1,5-T-Magnetresonanztomographieuntersuchung (Sonata; Siemens, Erlangen, Deutschland), um die Läsion zu lokalisieren; histologische Untersuchung (Nachweis) des Prostatakrebses nach Biopsie; sowie Labortests einschließlich der Bestimmung von prostataspezifischen Antigenen (PSA). Onkologisches Staging beinhaltete auch Thoraxradiographie und Knochenscanning. Ausschlusskriterien waren folgende: Patienten, die sich vor der Galvanotherapie bereits einer Behandlung des Prostatakrebses unterzogen hatten; Patienten, die bei Vorstel-

#### Erkenntnisfortschritte

- Lokale Tumorkontrolle und Absinken der Tumorgöße ergaben sich aus der magnetresonanztomographiegesteuerten Galvanotherapie.
- Magnetresonanztomographiegesteuerte Galvanotherapie verursachte ein Absinken des prostataspezifischen Antigenenspiegels (von 7,05 auf 2,4 ng/ml.).

#### Folge für die Behandlung von Patienten

- Die magnetresonanztomographiegesteuerte Galvanotherapie ist anscheinend eine sichere und effiziente Möglichkeit zur Behandlung von Prostatakrebs, obwohl unsere Ergebnisse vorläufig sind.

#### Veröffentlichungsangaben

10.1148/radiol.2453061623

Radiology 2007; 245:895-902

#### Abbreviation:

PSA \_ prostate-specific antigen

#### Author contributions:

Guarantor of integrity of entire study, T.J.V.; study concepts/study design or data acquisition or data analysis/interpretation, all authors; manuscript drafting or manuscript revision for important intellectual content, all authors; manuscript final version approval, all authors; literature research, T.J.V., F.B.M.; clinical studies, T.J.V., H.P.M., S.Z., J.B.S., F.B.M.; statistical analysis, H.A.; and manuscript editing, T.J.V., J.B.S.

Authors stated no financial relationship to disclose.

lung Metastasen in Lunge, Knochen oder Lymphknoten hatten; und Patienten, bei denen keine Magnetresonanztomographie durchgeführt werden konnte (z. B. Patienten mit Herzschrittmachern).

Als Patienten mit erhöhten PSA-Spiegeln, jedoch ohne biopsienachgewiesenem Krebs angemeldet wurden, wurde sodann eine Biopsie durchgeführt, um festzustellen, ob der Patient Prostatakrebs hat. Das Intervall zwischen Biopsie und der ersten Behandlungssitzung betrug mindestens 1 Woche, damit sich die Patienten ausreichend erholen konnten. Patienten mit positiven Biopsieergebnissen bei Aufnahme konnten in 1 Tag der diagnostischen Tomographie und der ersten Behandlung unterzogen werden. Mit der Galvanotherapie wurde innerhalb von 14 Tagen nach der Magnetresonanztomographie und Biopsie begonnen. Die Patienten wurden über insgesamt drei Sitzungen in 1wöchigen Intervallen ambulant behandelt.

### Galvanotherapieprozedur

Vor der Biopsie und der Galvanotherapie wurden sämtliche Patienten einer Magnetresonanztomographie mit einer endorektalen Spule und einem Standardbildgebungsprotokoll unterzogen, bestehend aus transversalen (Wiederholungszeit msek/Echozeit msek,

2400/109) (Abb. 1a), sagittalen (2500/109) und koronalen (4160/106) schnellen Spinechosequenzen bei Schnittdicken von 3,0, 4,0 und 3,0 mm bzw. Intersektionsabständen von 0,3, 0,4 und 0,3 mm (17).

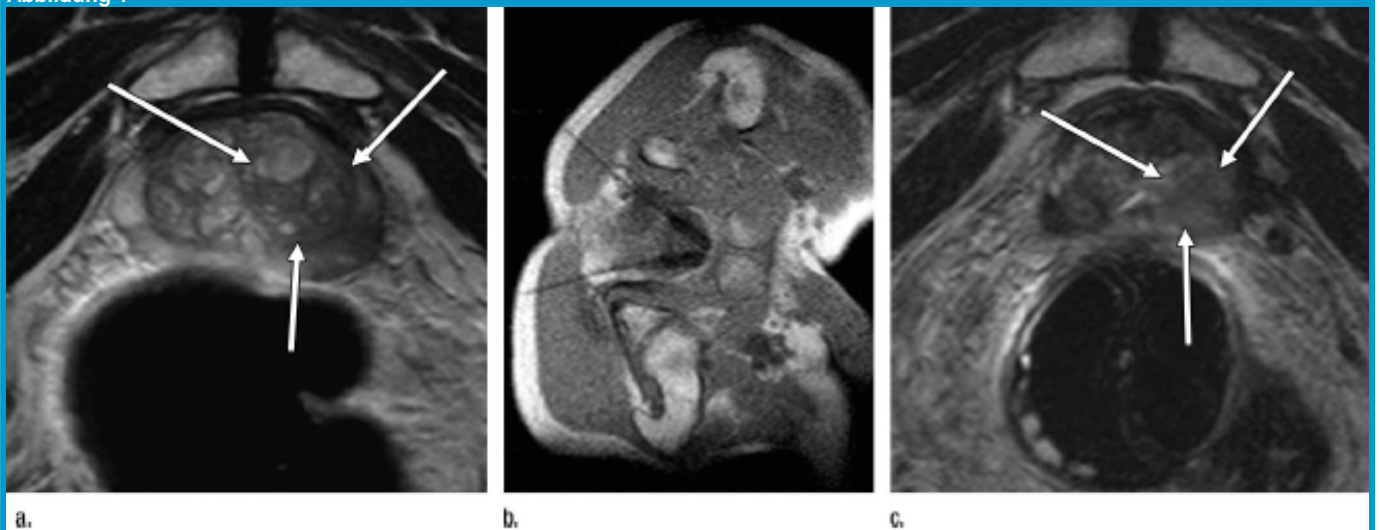
Für die Biopsie wurde der Zugang zur Prostata mit einer magnetresonanztomographiegesteuerten Nadelpunktion mittels einer 0,2-T offenen Magnetresonanztomographieeinheit (Magnetom Concerto; Siemens) geschaffen. Datensätze wurden mit 180/13, einem Intersektionsabstand von 0,6 mm und einer Schnittdicke von 8 mm erarbeitet. Vorteile dieser Prozedur waren die Echtzeitbildgebungsoption und lateraler Zugang zum Rücken der Patienten für die Biopsie. Durch den inwärtigen Monitor waren wir in der Lage, während der gesamten Prozedur direkt an der Seite des Patienten zu sein. Der Nachteil der 0,2-T offenen Magnetresonanztomographie besteht in der niedrigen räumlichen Auflösung im Vergleich mit der bei der 1,5-T-Tomographie. Vor der ersten Galvanotherapiebehandlung unterzog sich jeder Patient einmal einer Biopsie im Einklang mit der von Zangos u. a. definierten Prozedur (16).

Eine Woche nach der Biopsie wurde die erste der drei Galvanotherapiebehandlungen (wöchentliche Durchführung) vollzogen, während die Patienten leicht sediert waren nach der Gabe von

10 mg Tramadol HCl (Tramal; Grünenthal, Aachen, Deutschland) und 10 mg Diazepam (Valium; Ratiopharm, Ulm, Deutschland). Zwei magnetresonanztomographiekompatible Elektroden wurden unter 20 mL örtlicher Betäubung eingeführt (Lidocain 1%; AstraZeneca, Wedel, Deutschland), und zwar für jede Punktionsstelle. Zur Durchführung der Biopsie haben wir die von Zangos u. a. (16) verwandte Prozedur übernommen; jedoch haben wir eigentlich keine Biopsie durchgeführt, sondern stattdessen die Elektroden platziert, und zwar mittels eines hinteren transglutealen Ansatzes (Abb. 1b). Der Patient wurde in Bauchlage versetzt, um eine echtzeitmagnetresonanztomographiegesteuerte Punktion zu ermöglichen und dem Arzt den Zugang zu erleichtern. Nachdem der Weg für die Prozedur gewählt worden war, wurde der Insertionspunkt mit einem magnetresonanztomographie-sichtbaren Marker oder durch Magnetresonanztomographie zusammen mit einem Finger als externem Marker aufgezeichnet. Das Empfangsgerät bestand aus einer flexiblen Standardmehrzweckspule (Siemens) mit einem Durchmesser von 45 cm. Die Spule wurde auf der Stufe des Trochanter major positioniert.

Konstante Beobachtung und Auswertung des Weges der Punktionsinstrumente sowie zusätzliches Bildge-

Abbildung 1



**Abbildung 1:** transversale Magnetresonanztomographiebilder bei 58jährigem Patienten mit T2N0M0-Prostatakrebs in der linken peripheren Zone mit vollständiger Remission bei Nachuntersuchung nach 12 Monaten. Sämtliche Bilder außer b (aufgenommen durch eine 0,2-T offene Magnetresonanztomographieeinheit) wurden bei 1,5 T aufgenommen. (a) Ein prätherapeutisches endorektales zwischengewichtetes Bild (2500/46) zeigt eine noduläre Läsion mit gesunkener Signalintensität (Pfeile) und kapsulärer Infiltration ohne extrakapsuläre Ausbreitung. (b) T2-gewichtetes schnelles Niedrigwinkel-Punktbild mit steigendem Echo (180/13), das während der Galvanotherapie aufgenommen wurde, dokumentiert den Zugang der magnetresonanztomographiekompatiblen Elektroden und ihrer Position in der Peripherie der Prostata. (c) Zwischengewichtetes Bild (2500/46) 12 Monate nach der Therapie. Das Bild zeigt die neue Homogenität des malignen Bereiches (Pfeile) im linken hinteren Lappen. Der PSA-Spiegel sank von 5,7 auf 2,1 ng/mL im Zeitraum der 12 Monate zwischen Eingriff und Enduntersuchung. Die Erkenntnisse aus den Bildern wurden eingestuft als teilweise Remission.

bungsmanagement wurde mittels einer Zimmerwerkstation (Siemens) durchgeführt. Die zuvor abgetasteten Magnetresonanztomographiebilder wurden zur Planung des Punktionsweges verwendet. Die Punktionsstelle wurde vorbereitet, drapiert und sterilisiert, und örtliche Betäubung wurde verabreicht. Aufgrund der Tatsache, dass es schwierig ist, die Läsionen abzugrenzen, haben wir eine Möglichkeit gefunden, ihre Positionen auf der Basis der 1,5-T-Bilder zu rekonstruieren. Wir verwendeten den ventrodorsalen Durchmesser des Oberschenkelkopfes, um die in der 1,5-T-Diagnosestudie gefundene Position zu der 0,2-T offenen Magnetresonanztomographiestudie zu transferieren, und wir haben diese typischen Charakteristika entdeckt und die magnetresonanztomographiekompatible Punktionsnadel eingeführt (Somatex, Teltow, Deutschland), um die korrekte Höhe der Prostata festzustellen. Danach wurde das innere Stiletto der Nadel entfernt, und die magnetresonanztomographiekompatible Galvanoelektrode durch die Kanüle eingeführt. Die hohle Nadel wurde zurückgezogen, um die Galvanotherapieelektrode freizulegen. Die 0,5 x 200 mm großen magnetresonanztomographiekompatiblen Elektroden (Galvaneedle, Regensburg, Deutschland), die aus Titan-Nickel-Legierungen bestanden und mit Platin an der Spitze beschichtet waren, wurden eingeführt.

Die beiden Elektroden wurden zwischen den zwei Leit-Enden „A“ und „B“ isoliert. Die „A“-Enden wurden an die Gleichstromquelle angeschlossen, und die „B“-Enden wurden in die Prostata gesetzt. Die Leitspitzen der „B“-Enden hatten die gleiche Länge wie der maximale dorsoventrale Tumordurchmesser. Die offene 0,2-T-Magnetresonanztomographieeinheit mit einer vertikalen Feldachse wurde verwendet, um die Nadeln für die Punktion zu führen, da dies einen weiten lateralen Zugang zum Patienten ermöglichte. Vom elektrophysiologischen Standpunkt aus war es sehr wichtig, die „B“-Enden an beiden Seiten der Tumorkläsion zu platzieren. Wurde der Tumor in der Umgebung der Prostata lokalisiert, wurde die negative Elektrode in der Umgebung der Läsion und die Anode im Zentrum der Läsion platziert. Dies macht sich den destruktiveren Effekt der positiven Elektrode zunutze (18-21). Befand sich

die Läsion im Zentrum der Prostata, wurden beide „B“-Enden in der Peripherie der Läsion platziert. Aufgrund dieser „B“-Enden-Konfiguration wurde der Strom auf die Läsion konzentriert. Nachdem die Elektroden an der Haut fixiert wurden, um Änderungen der Position zu vermeiden, konnten sie an den Gleichstromapplikator angeschlossen werden. Wenn die Magnetresonanztomographie- und die Biopsieergebnisse nicht übereinstimmten, behandelten wir den histologisch verifizierten Bereich und veränderten die Position der Elektrode je nach Behandlung um diesen Bereich herum. Alle drei Galvanotherapiebehandlungen wurden von zwei Ärzten durchgeführt (T. J. V., H. P. M.).

Die Positionen der Elektroden im äußeren Rand der Prostata wurden mit Magnetresonanztomographiesequenzen in zwei Ebenen visualisiert (transversal und koronal). Gleichstrom wurde appliziert mittels eines medizinischen Gerätes (Galvaionic 75/32; Galvamedix, Regensburg, Deutschland). Dieser Apparat ist ein Mikroprozessorspannungsversorger/-regulierer, der Gleichstrom bereitstellen kann. Um einen konstanten Strom sicherzustellen, wurde die Resistenz des Tumors gemessen, und die Spannung reguliert, je nach Resistenz des Tumors. Zu Beginn der Behandlung war der elektrische Widerstand hoch. Dementsprechend war eine hohe Spannung für den Strom erforderlich. Die Patienten berichteten, dass sie am Anfang der Galvanotherapie, als der Strom erhöht wurde, Schmerzen empfanden. Jedoch klangen die Schmerzen nach 5-10 Minuten bei diesem erhöhten Stromniveau ab. Nach 10-15 Minuten ging der elektrische Widerstand von 600-800  $\Omega$  auf 200-500  $\Omega$  zurück. Der unterschiedliche Widerstand zwischen 600 und 800  $\Omega$  hängt von der Entfernung zwischen den Elektroden ab. Die verwendete Gesamtlast ist abhängig von der Gesamtgröße des Tumors. Einhundert Coulomb (C) pro Kubikzentimeter müssen angewandt werden (22-25). Der Spannungsbereich betrug zwischen 5 und 10 V, während die Stromwerte zwischen 10 und 30 mA lagen. Der Strom wurde an die individuelle Schmerzschwelle des Patienten angepasst.

Abhängig von den maximal erreichbaren Werten erhielten die Patienten zwischen 80 und 150 C bei jeder Be-

handlungssitzung, welche maximal 3 Stunden dauerte. Die Behandlung wurde auf eine Höchstlast von 150 C begrenzt, und zwar wegen des Risikos einer vermehrten Schwellung der Prostata, sollte die Anwendung diese Marke übersteigen. Die während der Behandlungssitzung regulär angewandte Ladung betrug 350 C. Als die geplante Ladung erreicht wurde, wurde der Strom langsam auf Null herabgesetzt. Wurde der Strom zu schnell herabgesetzt, klagten die Patienten oft über Schmerzen, siehe unten. Um sicherzustellen, dass der gesamte verdächtige Bereich behandelt wurde, haben wir die anodische Elektrodenposition von einer Behandlung zur nächsten von kranial zu kaudal verändert. Somit wurde auch der gesamte Lappen behandelt. Nach der Behandlung wurden die Elektroden aus der Prostata entfernt, und ein Verband wurde auf der Punktionsstelle appliziert. Unmittelbar nach dem Entfernen der Elektroden wurden die Patienten angewiesen, in Rückenlage auf den Einschnitten zu liegen, um intramuskuläre Blutungen zu vermeiden. Von uns wurden keine prophylaktischen Antibiotika verabreicht. Die gesamte Methode, einschließlich der Computertomographie (CT) bei der Nachbehandlung, verlangte eine konstante Überwachung der Patienten durch einen Arzt, der die Behandlung beobachtete und mögliche Nebenerscheinungen behandelte. Sämtliche Prozeduren wurden von zwei zusammenarbeitenden Ärzten durchgeführt (T. J. V. und F. B. M.). Die Patienten wurden über mindestens 2 Stunden klinisch beobachtet, so dass wir jegliche Nebenerscheinungen wie temporäre Parästhesie im Bein oder Blutungen überwachen konnten. Schmerzen wurden mittels einer Skala von 0 bis 10 beurteilt, wobei die Punktzahl 10 die stärksten Schmerzen anzeigte. Nach 2 Stunden Beobachtung unterzogen sich die Patienten einer unerweiterten Niedrigdosen-CT, die sensibler auf den Ausschluss von Komplikationen wie rektale, lokale und pelvine Blutungen oder durch Darmperforation verursachte Luftfreisetzung reagiert. Bei ärztlichen Untersuchungen wurden Nebenerscheinungen wie Parästhesie, Hämaturie, Probleme beim Wasserlassen und reduzierte Körperkraft festgestellt. Sämtliche Patienten gingen am Behandlungstag nach Hause und ihnen wurde eine

Mobiltelefonnotfallnummer mitgegeben. Die Patienten wurden dann kontaktiert und über irgendwelche Nebenerscheinungen oder Komplikationen befragt, sowie zur Überprüfung des Verlaufs nach 3, 6 und 12 Monaten nach der letzten Therapie. Eine Bildgebung während der Stromanwendung konnte aus physikalischen Gründen nicht durchgeführt werden – das rührt daher, dass Gleichstrom von einem polarisierten Feld zwischen den Galvanoelektroden abhängt, was zu einer Orientierung der Protonen in Feldrichtung führt. Das Magnetfeld ist nicht stark genug, um diesen Effekt zu kompensieren; deshalb kann kein Bild aufgenommen werden. Die Nachuntersuchung bestand aus Magnetresonanztomographie, PSA-Tests und Patientengesprächen. Die Nachuntersuchungsergebnisse wurden sodann ausgewertet und mit den Ergebnissen vor der Galvanotherapie verglichen. Sämtliche Bilder wurden von zwei Lektoren ausgewertet (T. J. V. und S. Z., die beide mehr als 10 bzw. 5 Jahre Erfahrung bei der Auswertung von Magnetresonanztomographiebildern der Prostata hatten), die in Übereinstimmung zusammenarbeiteten. Die Auswertung bestand aus der Messung der Läsionen und Lymphknoten sowie einem Vergleich dieser Ergebnisse mit den prätherapeutischen Magnetresonanztomographieergebnissen. Für die Größemessung benutzten wir transversale und koronale Bilder aus der 1,5-T-Magnetresonanztomographieuntersuchung und berechneten den Maximaldurchmesser in allen drei Dimensionen. Deshalb wurde das Magnetresonanztomographiemesswerkzeug verwendet. Um die Größe aus den drei Durchmessern ( $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ) zu berechnen, verwendeten wir folgende Formel:  $(D_1 \times D_2 \times D_3) \times 0,523$ . Die PSA-Werte wurden ebenfalls sowohl vor der Behandlung als auch 3, 6, und 12 Monate danach erholt. Wir empfehlen eine konventionelle Radiographie des Thorax und Knochenszintigraphie auf jährlicher Basis, um die Entstehung von Metastasen auszuschließen.

### Statistische Analyse

Die Magnetresonanztomographiergebnisse und PSA-Spiegel der Nachuntersuchung wurden mit den Ergebnissen der prätherapeutischen diagnostischen 1,5-T-

Magnetresonanztomographieuntersuchung und den PSA-Spiegeln vor der Galvanotherapie verglichen. Patienten wurden mit histologisch nachgewiesenem Prostatakarzinom aufgenommen, jedoch ohne Gleason-Werte; dementsprechend können wir keine Gleason-Wert-Daten vorlegen. Desweiteren variierte die Anzahl der Proben bei Patienten, die sich bereits einer Biopsie unterzogen hatten. Die Patienten, die sich in unserer Einrichtung einer Biopsie unterzogen, unterzogen sich einer Sextantenbiopsie. Um die Effektivität dieser Behandlung zu bewerten, wurden folgende Kriterien angewandt: eine teilweise Remission wurde als eine 30%ige Reduktion der Gesamtgröße des Tumors definiert, und zwar ohne neue Läsionen. Ein stabiler Krankheitsstatus wurde definiert als eine weniger als 30%ige Reduktion der Größe des Tumors, und zwar ohne die Entwicklung neuer Läsionen. Ein progressiver Krankheitsstatus wurde definiert als ein Anstieg des messbaren intra- oder extraprostatatischen Gewebes oder als Wachstum neuer Gewebeläsionen. Vollständige Remission wurde definiert als ein 100%iges Absinken der Tumorgöße.

Während oder nach den Behandlungen wurde keine zweite Biopsie durchgeführt, da sich unser Institutsprüfungsausschuss gegen eine wiederholte Biopsie aussprach, und zwar wegen eines möglichen Infektionsrisikos im

behandelten Tumorgewebe.

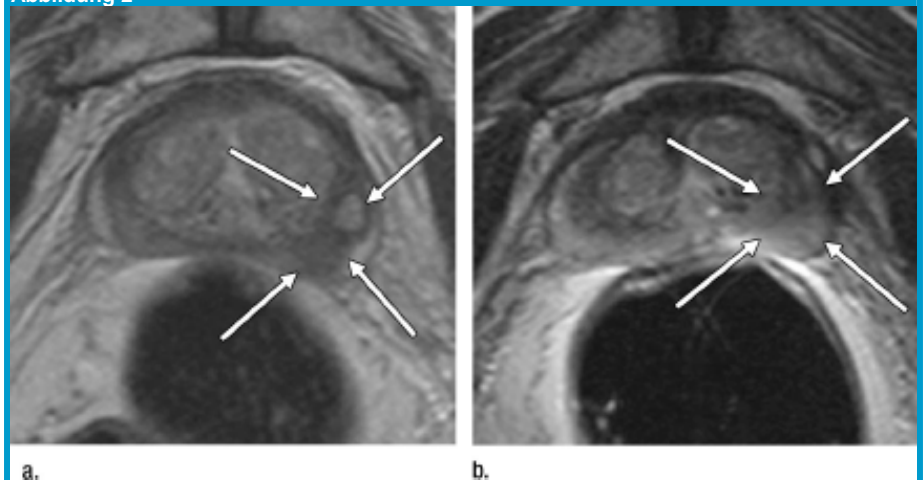
Die PSA-Werte und die Tumorgöße vor der Therapie sowie 3, 6 und 12 Monate danach wurden mittels des Friedman-Tests verglichen; wenn die Unterschiede signifikant waren ( $P < ,05$ ), führten wir paarweise Vergleiche mittels des Wilcoxon-Signed-Rank-Tests durch. Wir verwendeten ein Statistikprogramm (BiAS für Windows, Version 8.2.8).

### Ergebnisse

#### Magnetresonanztomographiebefunde

Die mediane Tumorgöße, wie sie bei der Magnetresonanztomographie gemessen wurde, sank von  $1,90 \text{ cm}^3$  vor der Therapie auf  $1,12 \text{ cm}^3$  danach ab; dies stimmte mit einer signifikanten Reduktion ( $P < ,01$ ) von 41% überein. Von den 44 Patienten, die 3 Monate nach der Therapie einer Untersuchung unterzogen wurden, wiesen acht (18%) eine teilweise Remission und eine Größenreduktion von mehr als 30% bei der Magnetresonanztomographie auf. Vierunddreißig Patienten (77%) wurden als mit stabilem Krankheitsverlauf klassifiziert. Zwei Patienten (5%) zeigten eine Krankheitsprogression, wobei die Tumorgöße um mindestens 30% **Distink** nachuntersuchung nach 6 Mona-

Abbildung 2



**Abbildung 2:** transversale zwischengewichtete Magnetresonanztomographiebilder (2500/46) bei 63jährigem Patienten mit T2N0M0-Prostatakrebs im linken Lappen. Es wurde eine teilweise Remission erreicht. (a) Das prätherapeutische Bild zeigt den Tumor (Pfeile) in der Peripherie des linken Prostatalappens. Das Absinken der Signalintensität markiert die Läsion mit kapsulärer Infiltration, jedoch keine extrakapsuläre Ausbreitung. (b) Das Bild bei der Nachuntersuchung nach 12 Monaten zeigt eine teilweise Remission mit einem Anstieg der Signalintensität der linken peripheren Zone und einem vollständigen Absinken der Tumorgöße (Pfeile).

ten brachte folgende Ergebnisse zutage: 17 Männer (39%) zeigten eine teilweise Remission der Läsion. Die Tumorgöße wurde um bis zu 30% bei 25 Patienten (57%) reduziert, und bei zwei Patienten (5%) nahm die Läsion an Größe um mehr als 30% im Vergleich zu der Größe auf den Bildern vor der Therapie zu.

Bei der Magnetresonanztomographie bei der Nachuntersuchung 12 Monate nach der Therapie zeigte ein Mann (2%) eine vollumfängliche Remission

(Abb. 1), 18 Männer (41%) zeigten eine teilweise Remission des neoplastischen Bereiches (Abb. 2) und 23 Patienten (52%) zeigten einen stabilen Krankheitsstatus (Abb. 3). Zwei Patienten (5%) wiederum zeigten einen progressiven Krankheitsverlauf (Abb. 4). Prätherapeutische Magnetresonanzbilder, die Positionierung der Elektroden bei allen drei Behandlungen und die 1,5-T-Magnetresonanzbilder bei der Nachuntersuchung wurden bei diesen zwei

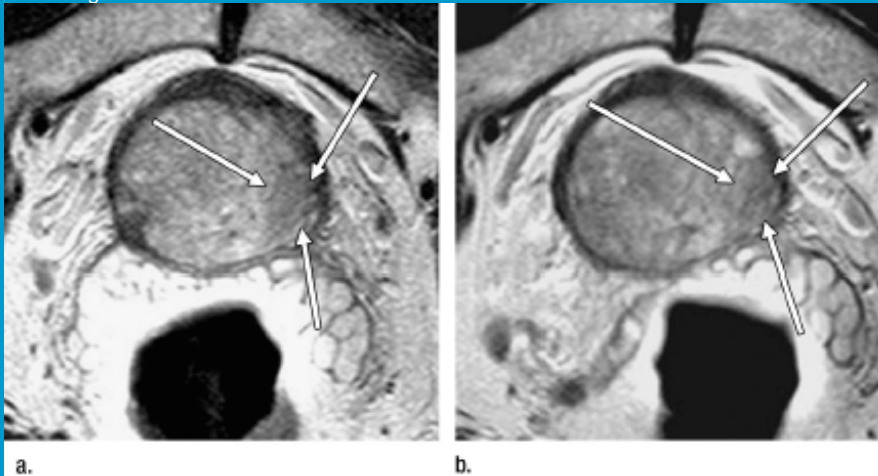
Patienten erneut ausgewertet, aber keine unterschiedlichen Parameter oder Faktoren konnten entdeckt werden. Sämtliche Patienten aus der Kategorie derer mit stabilem Krankheitsstatus zeigten abnehmende Tumorgößen. Es gab keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den Ergebnissen der behandelten T1-, T2- oder T3-Tumore ( $P = ,13$ ).

Nach unserer Erfahrung gab es keine ödematöse Veränderung im Tumor oder im normalen Gewebe, und keine Lymphknoten- oder Knochenmetastasen wurden bei irgendeinem der Patienten entdeckt.

### PSA-Werte

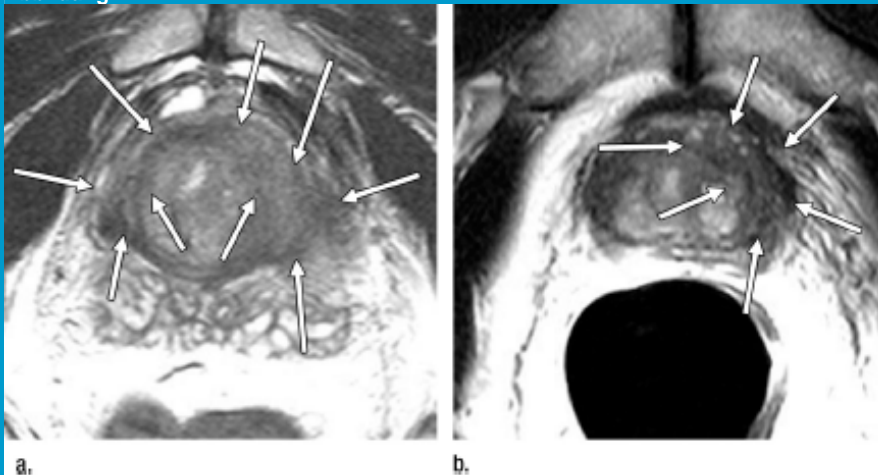
Die anfänglichen prätherapeutischen PSA-Werte bewegten sich zwischen 0,44 und 96,6 ng/mL, Median 7,05 ng/mL (Tabelle E1, <http://radiology.rsnajnl.org/cgi/content/full/245/2/895/DC1>). Nach 3 Monaten wurde ein Absinken von 26% des Medianwertes auf 5,25 ng/mL beobachtet. Nach 6 Monaten war der mittlere PSA auf 4,05 ng/mL abgesunken, was einem Gesamtabsinken von 43% entspricht. Die PSA-Werte nach 12 Monaten lagen zwischen 0,02 und 55 ng/mL, was einem 66%igen Absinken des Medianwertes von 7,05 auf 2,4 ng/mL entspricht. Wurden die Werte der prätherapeutischen und der posttherapeutischen Auswertung nach 12 Monaten mittels des Friedman-Tests verglichen und waren die Erkenntnisse signifikant ( $P < ,05$ ), wurde der Wilcoxon-Signed-Rank-Test angewandt. Unsere Ergebnisse zeigen, dass wir ein signifikantes Absinken des PSA-Spiegels erreichten, und zwar  $P < ,01$ . Die prätherapeutischen PSA-Spiegel waren auch signifikant verschieden von den PSA-Werten bei 3 Monaten nach der Therapie, nämlich mit  $P < ,004$ . Die 6-Monats-Reihe von PSA-Werten nach der Therapie war auch signifikant verschieden ( $P < ,01$ ) von den PSA-Werten vor der Therapie (Abb. 5).

Abbildung 3



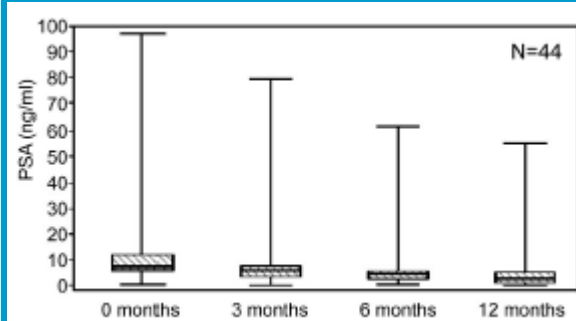
**Abbildung 3:** transversale zwischengewichtete Magnetresonanzbilder bei 75jährigem Patienten mit T2N0M0-Prostatakrebs in der peripheren Zone des linken Lappens zeigen einen stabilen Krankheitsstatus bei der Nachuntersuchung. (a) Das Endorektalbild (5280,0/109,0) zeigt die Läsion (Pfeile) im linken hinteren Lappen der Prostata ohne Infiltration der Capsula. (b) Das Bild der Nachuntersuchung nach 12 Monaten ergibt einen stabilen Krankheitsstatus (Pfeile) nach drei magnetresonanztomographiegesteuerten Galvanotherapiebehandlungen im linken hinteren Lappen. Es gibt einen Anstieg der Signalintensität des Tumors und eine Homogenisierung der gesamten Läsion.

Abbildung 4



**Abbildung 4:** transversale Magnetresonanzbilder bei 50jährigem Patienten mit bilateralem T3N0M0-Prostatakrebs mit kapsulärer Infiltration und progressivem Krankheitsstatus. (a) Das prätherapeutische Bild zeigt einen bilateralen Tumor einschließlich einer extensiven U-förmigen Infiltration (Pfeile) der rechten und linken Seite sowie des ventralen Teiles der Capsula. Der prätherapeutische PSA-Wert betrug 96,6 ng/mL. (b) Dieses Bild wurde 12 Monate nach der Therapie aufgenommen und zeigt eine Progression im linken Lappen (Pfeile) sowie einen stabilen Krankheitsstatus im rechten Lappen.

Abbildung 5



**Abbildung 5:** Das Balkendiagramm zeigt den Verlauf der PSA-Spiegel während des Posttherapiezeitraums im Vergleich mit den Werten vor der Therapie. Die mittleren PSA-Werte zeigten ein Absinken von 7,1 auf 5,25 ng/mL (26%) nach 3 Monaten. Der Medianwert bei der zweiten Nachuntersuchung (nach 6 Monaten) betrug 4,05 ng/mL (ein Absinken von 43%). Der letzte PSA-Test zeigte ein Absinken von 66% auf einen absoluten Medianwert von 2,4 ng/mL. Als die ersten und letzten Werte mittels des Wilcoxon-Signed-Rank-Tests verglichen wurden, wurde ein ziemlich signifikanter Wert entdeckt mit  $P < ,01$ . Die Fehlerbalken zeigen Standardabweichungen.

### Nebenerscheinungen und Komplikationen

Die Anwendung von Gleichstrom resultierte in moderatem lokalem Schmerz, was ohne die Anwendung von Narkotika ertragen wurde. Als der Gleichstrom erhöht wurde, berichteten die Patienten oft über ein stumpfes oder drückendes Gefühl im punktierten Bereich der Prostata, jedoch verlangten sie nie nach weiterer schmerzlindernder Medikation. Der Median während der gesamten Behandlungszeit betrug 3. Die 1. und 3. Quartile betragen zwischen 2 und 4. Während 3 Tagen nach der Therapie betrug die mittlere Schmerzpunktzahl 1. Die gängigsten Nebenerscheinungen waren temporäre Schwierigkeiten beim Wasserlassen ( $n = 6$ ) und temporäre Hämaturie ( $n = 6$ ). Bei allen 12 Patienten, bei denen Nebenerscheinungen auftraten, zerstreuten sich die Anzeichen und Symptome innerhalb von 24 Stunden ohne therapeutischen Eingriff. Fünf Patienten bemerkten eine Reduktion ihrer Körperkraft (resultierend in einer leichten Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität über die folgenden 2-3 Tage), und fünf Patienten hatten ein temporäres Parästhesiegefühl in einem Bein, verursacht durch die lokale Verbreitung der örtlichen Betäubung. Bei diesen Patienten war keine Behandlung erforderlich, und die Symptome waren vollständig zurückgegangen, als die Patienten die Klinik verließen. In einem Fall entwickelte ein Patient eine Prostatitis, die erfolgreich mit Antibiotika behandelt wurde, und eine vollständige Genesung wurde nach 4 Wochen erreicht. Darüberhinaus schlossen die posttherapeutischen CT-Befunde jegliche rektale Perforation oder lokale oder pelvine Blutungen aus. Die Nachbehandlungsgespräche mit den Patien-

ten zeigten, dass bei unseren Studienpersonen kein Fall von Impotenz oder Inkontinenz oder eine andere Langzeitnebenerscheinung während des Beobachtungszeitraums auftrat.

### Erörterung

Etablierte Therapien für Prostatakrebs beinhalten radikale Prostatektomie, Bestrahlung und Hormontherapie. Trotz der Vorzüge dieser Therapien gibt es Nachteile, die den Patienten vor größere körperliche Schwierigkeiten stellen. Zusätzlich zu den akuten Nebenerscheinungen der Operation, einschließlich Blutung, Infektion und Perforation benachbarter Organe und Nerven, sind unbeabsichtigte Langzeitwirkungen nach der Behandlung wie Impotenz oder Inkontinenz sehr wichtige Themen in Bezug auf die Lebensqualität der Patienten. Desweiteren beinhaltet die allgemeine Anästhesie während der Operation Risiken. Daten zu den Nebenerscheinungen der radikalen Prostatektomie zeigten, dass 30%-80% der Patienten unter erektiler Dysfunktion litten (26, 27). Männer, die externer Bestrahlungstherapie unterzogen wurden, hatten erektile Dysfunktionsraten von 33%-51% (27, 28). Die hormonelle Option führt oft zu Gynäkomastie, was Männern psychologisch zu schaffen macht. Angesichts dieser beunruhigenden Nebenerscheinungen der traditionellen Behandlungen bei Männern mit Prostatakarzinom werden derzeit neue Therapieoptionen mit weniger Nebenerscheinungen entwickelt. Magnetresonanztomographiegesteuerte Galvanotherapie stellt einen vielversprechenden Zusatz zum Armamentarium der Behandlung von Prostatakrebs dar. Der Gleichstromeffekt verursacht Zelltod – vorzugsweise bei Tumorzellen, die anfälliger sind

(wie am Anfang dieses Artikels beschrieben). Ergebnisse mit Galvanotherapie zeigen, dass eine Vielzahl von Mechanismen involviert ist, die das kanzeröse Gewebe angreifen, mit unterschiedlichen Resultaten. Aufgrund dieser Vielfalt gibt es verschiedenartige Einflussmöglichkeiten auf Absterben, Proliferation und Oxygenation der Zellen; die Entwicklung von Metastasen; die positive Wirkung auf das Immunsystem; und die Entwicklung einer nicht-pH-Wert-verschobenen Nekrose im Spannungsfeld.

Der beträchtlichste Nachteil dieser Behandlungstechnik ist, wenn der Tumor groß ist ( $> 8\text{cm}$ ), was das Langzeitergebnis bei nahezu jeder Art von Malignität verringert. Andere Einschränkungen sind die Bildung von Metastasen in entfernten Geweben vor der Galvanotherapie und die mögliche Zerstörung wichtiger Gefäße und Nerven, die sich im Bereich der ausbreitenden Nekrose befinden (10).

Daten unserer Erstpatienten zeigen, dass die magnetresonanztomographiegesteuerte Galvanotherapie anscheinend eine sichere und wirkungsvolle Art ist, Prostatakrebs zu behandeln. Bei den 44 in unserer Studie behandelten Patienten beobachteten wir lediglich zwei mit voranschreitendem Krankheitsverlauf, was auf eine erfolgreiche Behandlung samt lokaler Tumorkontrolle bei 95% aller Männer hinweist, ohne jegliche Entwicklung einer Impotenz oder Inkontinenz. Patienten mit Prostatakrebs haben eine große Angst davor, dass Metastasen in den Lymphknoten oder Knochen auftreten. Kein Patient in unserer Studie entwickelte während der Beobachtungszeit Metastasen.

Wie unsere Studienresultate zeigen, ist die magnetresonanztomographiegesteuerte Galvanotherapie eine gangbare Option zur Behandlung von Prosta-

takarzinomen. Keiner der behandelten Patienten zeigte irgendwelche Anzeichen von Organperforation oder Rektalblutungen, und nach 24 Stunden wurde keine Hämaturie festgestellt. Die wenigen Nebenerscheinungen der magnetresonanztomographiegesteuerten Galvanotherapie, die berichtet wurden, verschwanden innerhalb von 24 Stunden, und keine weiteren Eingriffe waren erforderlich. Das potentielle Risiko einer Perforation der Blase oder des Darmes wird minimiert, indem Magnetresonanztomographiesteuerung zur Führung der Punktion verwendet wird, und in unserer Studiengruppe trat keine Perforation auf. Eingeschränkt wurde unsere Studie durch die geringe Anzahl Patienten, den Mangel eines idealen Referenzstandards in Bezug auf eine radikale Prostatektomie, und dass keine Langzeitdaten über mehr als 12 Monate in Bezug auf den Ausgang der Krankheit sowohl für die lokale Tumorbehandlungsrate als auch die Entstehung entfernter Metastasen vorliegen. Darüberhinaus waren die T2-gewichteten diagnostischen und Nachuntersuchungsmagnetresonanzbilder im Vergleich mit der Biopsie der behandelten Tumorregion suboptimal zur Einschätzung der Prostataläsionen, damit die lokalen Wirkungen der Galvanotherapie evaluiert werden konnten. Wie bereits erwähnt, wollte unser Institutionsprüfungsausschuss solche Biopsien nicht genehmigen.

Zusammenfassend wurden ermutigende, jedoch vorläufige Ergebnisse nach drei Sitzungen mit magnetresonanztomographiegesteuerter Galvanotherapie erreicht, mit einem Minimum an langfristigen Nebenerscheinungen und einer gleichzeitigen Reduktion der PSA-Werte und Tomographiebefunde. Zur Beurteilung dieser Behandlungsmethode sind zusätzliche Studien erforderlich.

### Literaturnachweise

- Li K, Xin Y, Gu Y, Xu B, Fan D, Ni B. Effects of direct current on dog liver: possible mechanisms for tumor electrochemical treatment. *Bioelectromagnetics* 1997;18:2–7.
- Yen Y, Li J, Zhou B, Rojas F, Yu J, Chou C. Electrochemical treatment of human KB cells in vitro. *Bioelectromagnetics* 1999;20:34–41.
- Chen B, Xie Z, Zhu F. Experimental study on electrochemical treatment of cancer in mice. *Eur J Surg Suppl* 1994;574:75–77.
- Gong HY, Liu GZ. Effect of electrochemical therapy on immune functions of normal and tumour-bearing mice. *Eur J Surg Suppl* 1994;574:73–74.
- Miklavcic D, An D, Belehradec J, Mir L. Host's immune response in electrotherapy of murine tumors by direct current. *Eur Cytokine Netw* 1997;8:275–279.
- Xin Y, Xue F, Ge B, Zhao F, Shi B, Zhang W. Electrochemical treatment of lung cancer. *Bioelectromagnetics* 1997;18:8–13.
- Orlowski S, An D, Belehradec J, Mir L. Antimetastatic effects of electrochemotherapy and of histoincompatible interleukin-2-secreting cells in the murine Lewis lung tumor. *Anticancer Drugs* 1998;9:551–556.
- Miklavcic D, Jarm T, Cemazar M, et al. Tumor treatment by direct electric current: tumor perfusion changes. *Bioelectrochem Bioenerg* 1997;43:253–256.
- Jarm T, Cemazar M, Steinberg F, Streffer C, Sersa G, Miklavcic D. Perturbation of blood flow as a mechanism of anti-tumour action of direct current electrotherapy. *Physiol Meas* 2003;24:75–90.
- Nilsson E, von EH, Berendson J, et al. Electrochemical treatment of tumours. *Bioelectrochemistry* 2000;51:1–11.
- Haemmerich D, Staelin S, Tsai J, Tungjitkusolmun S, Mahvi D, Webster J. In vivo electrical conductivity of hepatic tumours. *Physiol Meas* 2003;24:251–260.
- Cameron IL, Smith NK, Pool TB, Sparks RL. Intracellular concentration of sodium and other elements as related to mitogenesis and oncogenesis in vivo. *Cancer Res* 1980;40:1493–1500.
- Smith NR, Sparks RL, Pool TB, Cameron IL. Differences in the intracellular concentration of elements in normal and cancerous liver cells as determined by X-ray microanalysis. *Cancer Res* 1978;38:1952–1959.
- Miklavcic D, Sersa G, Kryzanowski M, et al. Tumor treatment by direct electric current: tumor temperature and pH, electrode material and configuration. *Bioelectrochem Bioenerg* 1993;30:209–220.
- Baxter PS, Wemyss-Holden SA, Dennison AR, Maddern GJ. Electrochemically induced hepatic necrosis: the next step forward in patients with unresectable liver tumours? *Aust N Z J Surg* 1998;68:637–640.
- Zangos S, Eichler K, Engelmann K, et al. MR-guided transgluteal biopsies with an open low-field system in patients with clinically suspected prostate cancer: technique and preliminary results. *Eur Radiol* 2005;15(1):174–182.
- Wetter A, Hubner F, Lehnert T, et al. Three-dimensional 1H-magnetic resonance spectroscopy of the prostate in clinical practice: technique and results in patients with elevated prostate-specific antigen and negative or no previous prostate biopsies. *Eur Radiol* 2005;15:645–652.
- Turler A, Schaefer H, Schaefer N, et al. Pilot study of effectiveness of electrotherapy in the experimental liver metastasis model [in German]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998;115(suppl I):611–614.
- Maintz D, Fischbach R, Schaefer N, Schaefer H, Gossmann A, Kugel H. Results of electrochemical therapy of colorectal liver metastases in rats followed up by MRI. *Invest Radiol* 2000;35:289–294.
- Griffin DT, Dodd NJ, Moore JV, Pullan BR, Taylor TV. The effects of low-level direct current therapy on a preclinical mammary carcinoma: tumour regression and systemic biochemical sequelae. *Br J Cancer* 1994;69:875–878.
- Robertson GS, Wemyss-Holden SA, Dennison AR, Hall PM, Baxter P, Maddern GJ. Experimental study of electrolysis-induced hepatic necrosis. *Br J Surg* 1998;85:1212–1216.
- Samuelsson L, Jonsson L. Electrolyte destruction of lung tissue: electrochemical aspects. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1980;21:711–714.
- Ren RL, Vora N, Yang F, et al. Variations of dose and electrode spacing for rat breast cancer electrochemical treatment. *Bioelectromagnetics* 2001;22:205–211.
- Xin YL. Advances in the treatment of malignant tumours by electrochemical therapy (ECT). *Eur J Surg Suppl* 1994;574:31–35.
- Turler A, Schaefer H, Schaefer N, et al. Experimental low-level direct current therapy in liver metastases: influence of polarity and current dose. *Bioelectromagnetics* 2000;21:395–401.
- Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002;347:790–796.
- Vale J. Erectile dysfunction following radical therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57:301–305.
- Sanchez-Ortiz RF, Broderick GA, Rovner ES, Wein AJ, Whittington R, Malkowicz SB. Erectile function and quality of life after interstitial radiation therapy for prostate cancer. *Int J Impot Res* 2000;12(suppl 3):S18–S24.